KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TAXOL 100 mg/17 ml enjektabl solüsyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Paklitaksel 6 mg/ml

Yardımcı maddeler:

Susuz etanol 396 mg/ml
Purifiye polioksietillenmiş kastor yağı 527 mg/ml

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti
Berrak, renksiz ila açık sarı viskoz çözelti, görsel incelemede esasen partikül madde yoktur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Over Kanserinde
Taxol,
- platin içeren bir ilaç ile kombine olarak ilerlemiş veya metastatik over kanserinin birinci basamak tedavisinde,
- ilerlemiş veya metastatik over kanserinin ikinci basamak tedavisinde endikedir.

Meme Kanserinde
Erken evre adjuvan tedavide:
- Taxol'ün, nod pozitif meme kanserinin adjuvan tedavisinde antrasiklin ve siklofosfamid tedavisini takiben kullanımı endikedir.

Birinci basamak tedavide:
- Taxol ilerlemiş veya metastatik meme kanserinin birinci basamak tedavisinde;
- Antrasiklin tedavisinin uygun olduğu hastalarda bir antrasiklinle kombine olarak veya
- Antrasiklin tedavisinin uygun olmadığı hastalarda tek ajan olarak veya
- HER-2'si kuvvetli pozitif (3 pozitif veya FISH tekniği ile pozitif) olduğu immunohistokimyasal yöntem ile tayin edilen hastalarda trastuzumab ile kombine olarak endikedir.

İkinci basamak tedavide:
- Taxol, kombinasyon kemoterapisinin başarısız olduğu metastatik meme kanserinin ikinci basamak tedavisinde endikedir. Uygulanan birinci basamak tedavisinde klinik açıdan kontrendikasyon bulunmadıkça bir antrasiklin yer almalıdır.

Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanserinde (NSCLC)
TAXOL, küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin birinci basamak tedavisinde küratif cerrahi müdahale veya radyasyon tedavisi almayacak hastalarda bir platin bileşiği ile kombine olarak endikedir.

Kaposi Sarkomada
AIDS'e bağlı Kaposi Sarkoma'nın ikinci basamak tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarının riskini azaltmak için TAXOL uygulanmasından önce bütün hastalara ön tedavi yapılmalıdır. Bu tür bir ön tedavi TAXOL uygulamasından yaklaşık 6 ve 12 saat önce oral olarak veya yaklaşık 30 ila 60 dakika önce I.V. olarak 20 mg deksametazon (veya eşdeğeri), 30 ila 60 dakika önce I.V. olarak 50 mg difenhidramin (veya eşdeğeri) ve 30 ila 60 dakika önce 300 mg simetidin veya 50 mg ranitidin'den oluşabilir.
Daha sonraki TAXOL dozları, solid tümörü olan hastalarda nötrofil sayısı >1,500 hücre/mm^3 ve trombosit sayısı >100,000 hücre/mm^3 (Kaposi sarkomalı hastalarda <1000 hücre/mm^3) olana kadar uygulanmamalıdır. Ciddi nötropeni (<500 hücre/mm^3) ya da ciddi periferal nöropati gelişen hastalarda daha sonraki ilaç uygulamalarında doz %20 azaltılmalıdır. Nörotoksisite insidansı ve nötropeni şiddeti doz ile artar.

İlerlemiş veya metastatik over kanserinde

Kombinasyon tedavisi: Daha önceden tedavi görmemiş hastalarda her 3 haftada bir 3 saatlik I.V. infüzyonla 175 mg/m^2 dozunda uygulanır. Alternatif olarak her 3 haftada bir 24 saatlik I.V. infüzyonla 135 mg/m^2'lik daha miyelosupresif bir doz kullanılabilir. Bir platin bileşiği ile kombine edilerek kullanılacak ise TAXOL platin bileşiğinden önce verilmelidir.

Tek ajan tedavisi: Daha önceden kemoterapi görmüş hastalarda önerilen rejim her 3 haftada bir 3 saatte intravenöz yoldan 175 mg/m^2'dir.

Meme kanserinde

Adjuvan tedavi: TAXOL, antrasiklin ve siklofosfamid (AC) tedavisini takiben 4 kür olarak her 3 haftada bir 3 saatte intravenöz yoldan 175 mg/m^2 dozunda uygulanır.

İlerlemiş veya metastatik meme kanserinin birinci basamak, kombinasyon tedavisi: TAXOL, doksorubisin (50 mg/m^2) ile kombine kullanılırken doksorubisinden 24 saat sonra verilmelidir. Önerilen TAXOL dozu her 3 haftada bir 3 saatte intavenöz yoldan 220 mg/m^2'dir.

TAXOL'un trastuzumab ile kombine kullanımında tavsiye edilen dozu, kürler arasında 3 hafta bırakılarak 3 saatte intravenöz yoldan 175 mg/m^2'dir. TAXOL infüzyonuna trastuzumabın ilk dozunu izleyen gün, önceki trastuzumab dozu iyi tolere edilmişse trastuzumabın daha sonraki dozlarının hemen ardından başlanabilir.

Metastatik meme kanserinin tek ajan tedavisi: Her 3 haftada bir 3 saatte intravenöz yoldan 175 mg/m^2 olarak uygulanır.
Haftalık dozlama: Paklitaksel içeren ilaçlar meme kanseri tedavisinde 80-100 mg/m^2 dozunda haftada bir kullanılabilir.

Pre-medikasyon, TAXOL uygulamasından 30 dakika önce intravenöz deksametazon sodyum fosfat enjeksiyonu (deksametazon 8 mg) ve ranitidin hidroklorür enjeksiyonu (ranitidin 50 mg) veya famotidin enjeksiyonu (famotidin 20 mg) ve difenhidramin hidroklorür tablet (difenhidramin hidroklorür 50 mg) içerecek şekilde tamamlanmalıdır.

Deksametazonun başlangıç dozu 8 mgdır. Bir sonraki uygulamaya kadar klinik olarak anlamlı herhangi bir aşırı duyarlılık reaksiyonu bildirilmemişse, devam eden haftada, deksametazon dozu önceki haftanın yarısı (4 mg) olacak şekilde azaltılır. Devam eden haftalarda klinik olarak belirgin bir aşırı duyarlılık reaksiyonu bildirilmez ise; minumum doz 1 mg olana kadar, doz önceki haftanın yarısı olacak şekilde azaltılır.

Küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde

Kombinasyon tedavisi: Daha önceden tedavi görmemiş hastalarda her 3 haftada bir 3 saatlik I.V. infüzyonla 175 mg/m^2 dozunda uygulanır.
Alternatif olarak her 3 haftada bir 24 saatlik I.V. infüzyonla 135 mg/m^2'lik daha miyelosupresif bir doz kullanılabilir.
Bir platin bileşiği ile kombine edilerek kullanılacak ise TAXOL platin bileşiğinden önce verilmelidir.

Tek ajan tedavisi: TAXOL 175-225 mg/m^2 dozunda her üç haftada bir 3 saatlik I.V. infüzyonla uygulanır.

AIDS'e bağlı Kaposi sarkomunda

İkinci basamak tedavi: Kürler arasında 3 hafta ara bırakılarak 3 saatte intravenöz yoldan 135 mg/m^2 TAXOL ya da kürler arasında 2 hafta ara bırakılarak 3 satte intravenöz yoldan 100 mg/m^2 TAXOL uygulanır (doz yoğunluğu 45-50 mg/m^2/hafta).

HIV hastalıkları ilerlemiş hastalarda gözlenen immunosupresyona dayanarak, bu hastalarda aşağıdaki modifikasyonlar önerilir:

1. Üç ön tedavi ilacından biri olan deksametazonun dozu oral yoldan 10 mg'a indirilmeldir;
2. TAXOL tedavisi yalnızca eğer nötrofil sayımı 1000 hücre/mm^3 olursa başlatılmalı ya da tekrarlanmalıdır;
3. Takip eden TAXOL kürlerinin dozu ciddi nötropeni (bir hafta ya da daha uzun bir süre <500 hücre/mm^3) geliştiren hastalarda %20 azaltılmalıdır.
4. Klinik olarak endike olduğu şekilde eşzamanlı hematopoietik büyüme faktörü (G-CSF) başlatılmalıdır.

Uygulama şekli:

TAXOL, I.V. infüzyon yolu ile uygulanır.
TAXOL, mikropor membranı 0,22 mikrondan küçük olan in-line bir filtre ile uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda toksisite riski (özellikle III. - IV. derece miyelosupresyon) artabilir. 3 ve 24 saatlik infüzyonlar için tavsiye edilen doz ayarlaması aşağıdaki tabloda sunulmuştur.
Hastalar miyelosupresyon ön bulguları bakımından yakından izlenmelidir.

Karaciğer Yetmezliği Olan Hastalar için Önerilen Doz

Karaciğer Yetmezliği derecesi			
Transaminaz Seviyeleri		**Bilirubin Seviyeleri[a]**	**Tavsiye Edilen TAXOL Dozu[b]**
24 - Saatlik İnfüzyon			
< 2 x NÜS	ve	≤ 1,5 mg/dL	135 mg/m^2
2 - < 10 x NÜS	ve	≤ 1,5 mg/dL	100 mg/m^2
< 10 x NÜS	ve	1,6 – 7,5 mg/dL	50 mg/m^2
≥ 10 x NÜS	veya	> 7,5 mg/dL	Tavsiye edilmez.
3 - Saatlik İnfüzyon			
< 10 x NÜS	ve	≤ 1,25 x NÜS	175 mg/m^2
< 10 x NÜS	ve	1,26 – 2,0 x NÜS	135 mg/m^2
< 10 x NÜS	ve	2,01 – 5,0 x NÜS	90 mg/m^2
≥ 10 x NÜS	veya	> 5,0 x NÜS	Tavsiye edilmez.

[a] 3 ve 24 saatlik infüzyonlar için verilen bilirubin seviye kriterleri arasındaki farklılıklar klinik çalışma dizaynındaki farklılıklardan dolayıdır.
[b] Tavsiye edilen dozlar tedavinin ilk kürü içindir; daha sonraki kürlerde yapılacak doz azaltması bireysel toleransa göre yapılmalıdır.
NÜS = Normal üst sınır

Pediyatrik popülasyon: TAXOL'ün 18 yaşın altındaki çocuklarda ve ergenlerde güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

Geriyatrik popülasyon: TAXOL'ün yaşlılarda kullanımı ile ilgili sınırlı veri mevcuttur. (*bkz; bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, Geriyatrik Kullanım.*)

4.3 Kontrendikasyonlar

Paklitaksele veya özellikle polioksietillenmiş kastor yağı olmak üzere diğer bileşenlerine karşı alerjisi olanlarda kontrendikedir.

TAXOL, gebelik ve laktasyon döneminde kontrendikedir (bkz. bölüm 4.6).

Ayrıca başlangıç nötrofil sayısı 1,500 hücre/mm^3'den düşük solid tümörü olan hastalarda ve başlangıç ya da takip eden nötrofil sayımları 1,000 hücre/mm^3'den düşük olan AIDS'e bağlı Kaposi sarkomu olan hastalarda da kontrendikedir.

Kaposi Sarkomunda; tekrarlayan, ciddi ve kontrol altına alınamayan enfeksiyonların görüldüğü hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

TAXOL kanser kemoterapi ilaçlarının kullanımında deneyimli bir doktorun gözetimi altında uygulanmalıdır. Önemli aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişebileceğinden uygun destekleyici ekipmanların bulundurulması gerekir.

TAXOL seyreltilerek infüzyon şeklinde uygulanmalıdır.

TAXOL ile tedaviden önce hastalara kortikosteroidler, antihistaminikler ve H_2 antagonistleriyle ön tedavi uygulanmalıdır (*bkz; bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli*).

TAXOL sisplatin ile kombine olarak verildiği zaman sisplatinden önce verilmelidir.

Anafilaksi ve Aşırı duyarlılık Reaksiyonları
Anaflaksi ve ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları, TAXOL alan hastalarda yaygın olarak oluşmuştur. Bu reaksiyonlar muhtemelen histamine bağlıdır. Ön tedaviye rağmen hastalarda nadiren ölümcül reaksiyonlar görülmüştür. Tüm hastalara kortikosteroidler, antihistaminikler ve H_2 antagonistleriyle ön tedavi uygulanmalıdır.

Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonu görülürse TAXOL infüzyonu derhal kesilmeli ve hastaya bir daha TAXOL uygulanmamalıdır. Yüz ve boyunda kızarıklık, deri reaksiyonları, taşikardi, dispne ve hipotansiyon gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları TAXOL tedavisinin kesilmesini genellikle gerektirmeyebilir, ancak dikkatli olunması gerekir.

Hematolojik Toksisite
Kemik iliği supresyonu (özellikle nötropeni) doza ve uygulanan programa bağlıdır ve doz sınırlayan toksisitedir. TAXOL ile tedavi sırasında sık sık kan sayımı yapılmalıdır. Başlangıç nötrofil sayısı 1500 hücre/mm$^{3'}$ den az (Kaposi sarkomu olan hastalarda 1000 hücre/mm$^{3'}$ den az olduğunda) olan hastalara TAXOL uygulanmamalıdır.

TAXOL ile yapılan bir kür tedavi sırasında ciddi nötropeni (500 hücre/mm$^{3'}$ den az) gelişmesi halinde sonraki kürlerin dozunun % 20 azaltılması önerilir.

Ağır Kalp İletim Anormallikleri
Tedavi sırasında ender olarak ağır iletim anormallikleri kaydedilmiştir. TAXOL uygulanması sırasında ciddi iletim anormallikleri gelişirse uygun tedavi uygulanmalı ve daha sonra TAXOL uygulandığında devamlı olarak elektrokardiyografik gözlem yapılmalıdır.

Kardiyovasküler Toksisite
TAXOL uygulanması sırasında hipotansiyon, hipertansiyon ve bradikardi gözlenmiştir; hastalar genellikle asemptomatiktir ve çoğunlukla tedavi gerekmez. Ciddi vakalarda, doktorun kararı doğrultusunda TAXOL infüzyonlarının kesilmesi ya da ara verilmesi gerekebilir. Özellikle TAXOL infüzyonunun ilk saatlerinde hayati bulguların sık sık gözlenmesi önerilir. Ciddi iletim anormallikleri olan hastalar dışında, devamlı elektrokardiyografik monitorizasyon gerekmez.

TAXOL, metastatik meme kanserinin birinci basamak tedavisinde trastuzumab veya doksorubisin ile kombine kullanıldığında kardiyak fonksiyonların izlenmesi tavsiye edilir (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

TAXOL'ün söz konusu kombinasyonları ile tedavi düşünüldüğünde hastalar kardiyak geçmiş, fiziksel muayene, EKG, ekokardiyogram ve/veya MUGA incelemelerini kapsayan temel kardiyak değerlendirmeye tabi tutulmalıdırlar. Kardiyak fonksiyon, tedavi süresince her 3 ayda bir devamlı olarak izlenmelidir. İzleme kardiyak bozukluk gelişen hastaların tespit edilmesine yardımcı olabilir. Tedaviyi gerçekleştiren doktor tarafından ventriküler fonksiyon değerlendirmesinin sıklığına karar verilirken, uygulanan antrasiklinin kümülatif dozu(mg/m^2) dikkatle değerlendirilmelidir. Testlerde kardiyak fonksiyonda bozulma görülürse, bu asemptomatik olsa dahi, geri dönüşümsüz kardiyak hasar oluşması potansiyeline karşı tedaviye devam edilmesi halinde sağlanacak klinik yararlar tedaviyi gerçekleştiren doktor tarafından dikkatlice değerlendirilmelidir. Eğer tedaviye devam edilmesine karar verilirse kardiyak fonksiyon daha sık izlenmelidir (örn. her 1-2 siklus).

Sinir Sistemi
Her ne kadar periferal nöropati insidansı yüksek olsa da, ciddi semptomlar nadiren ortaya çıkar. Ciddi vakalarda, daha sonraki tüm TAXOL kürlerinde dozun % 20 azaltılması önerilir. TAXOL dehidrate etanol içerir ve bütün hastalarda etanolün merkezi sinir sistemi (MSS) üzerine olası etkileri ve diğer etkileri dikkate alınmalıdır. Çocuklar etanolün etkilerine yetişkinlerden daha duyarlı olabilir (Uyarı ve önlemler için Pediyatrik Kullanım bölümüne bakınız).

Enjeksiyon Yeri Reaksiyonu
Ekstravazasyona sekonder reaksiyonlar dahil, enjeksiyon yeri reaksiyonları genellikle hafif olmuş ve eritem, yumuşaklık, deride renk değişmesi ya da enjeksiyon yerinde kabarıklık şeklinde kendini göstermiştir. Bu reaksiyonlar 24-saatlik infüzyonla 3-saatlik infüzyonda olduğundan daha sık gözlenmiştir. Farklı bir yerde farklı bir bölgeye TAXOL uygulanmasını takiben daha önce ekstravazasyon olan bir yerde deri reaksiyonlarının reküre etmesi, yani "tekrarı" nadiren rapor edilmiştir. Flebit, selülit, indurasyon, deride eksfolyasyon, nekroz ve fibroz gibi daha ciddi olaylar TAXOL güvenlilik çalışmasında ender olarak bildirilmiştir. Bazı vakalarda enjeksiyon yeri reaksiyonları ya uzun süreli bir infüzyon sırasında ortaya çıkmış ya da bir hafta ila on gün geç görülmüştür.

Halen ekstravazasyon reaksiyonları için bilinen spesifik bir tedavi yoktur. Ekstravazasyon olasılığı bulunduğundan, ilaç uygulanması sırasında infüzyon yerinin yakından gözlenerek infiltrasyon olasılıklarının kontrol edilmesi önerilir.

Karaciğer Yetmezliği
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda toksisite riski (özellikle III - IV. derece miyelosupresyon) artabilir. 3 ve 24 saatlik infüzyonlar için tavsiye edilen doz ayarlaması "*Pozoloji ve uygulama şekli*" bölümündeki tabloda verilmiştir.

Hastalar miyelosupresyon ön bulguları bakımından yakından izlenmelidir.

TAXOL, kronolojik sıralamasından bağımsız şekilde akciğerlerdeki radyoterapiyle kombinasyon halinde, interstisyel pnömoni gelişimine yol açabilir.

KS hastalarında, ciddi mukozit seyrek görülmektedir. Ciddi reaksiyonlar oluşursa, paklitaksel dozu %25 azaltılmalıdır.
Psödomembranöz kolit, eşzamanlı antibiyotik tedavisi uygulanmayan hastalar da dahil olmak üzere, nadir olarak bildirilmiştir. Paklitaksel tedavisi sırasında veya kısa süre sonra oluşan ciddi veya sürekli diyare vakalarının ayırıcı tanısında bu reaksiyon dikkate alınmalıdır.
Pediyatrik Kullanım
TAXOL'ün pediyatrik hastalardaki güvenliliği ve etkinliği kanıtlanmamıştır. TAXOL'ün 3 saatlik intravenöz infüzyonla 350 mg/m^2'den 420 mg/m^2'ye kadar giden dozlarda uygulandığı bir klinik çalışmada MSS toksisitesi raporları (nadiren ölümle bağlantılı) alınmıştır. Çok büyük olasılıkla toksisite kısa bir infüzyon süresinde verilen TAXOL taşıyıcısındaki etanol komponentinin yüksek dozu ile ilişkilidir. Antihistaminlerin eşzamanlı kullanımı bu etkiyi yoğunlaştırabilir. Paklitakselin kendisinin direkt bir etkisinin olabileceği de göz ardı edilememekle birlikte, bu çalışmada kullanılan yüksek dozlar (önerilen yetişkin dozunun iki katından daha fazla) TAXOL'ün bu popülasyondaki güvenliliği değerlendirilirken dikkate alınmalıdır.

Geriyatrik Kullanım
İleri derecede yumurtalık kanseri, meme kanseri veya NSCLC tedavisinin güvenliğini ve etkinliğini değerlendiren sekiz klinik çalışmada TAXOL alan 2228 hasta ve adjuvan meme

kanseri çalışmasında TAXOL alacak şekilde randomize edilen 1570 hasta arasında 649 hasta (%17) 65 yaş veya üzerinde, bunlardan 49'u da (%1) 75 yaş veya üzerindedir. Çalışmaların çoğunda, ciddi miyelosupresyon yaşlı hastalarda daha sık görülürken, bazı çalışmalarda ciddi nöropati yaşlı hastalarda daha yaygın olmuştur. NSCLC ile ilgili iki klinik çalışmada, TAXOL ile tedavi edilen yaşlı hastalarda kardiyovasküler olayların görülme sıklığı daha yüksek olmuştur. Etkinlikle ilgili tahminler, yaşlı ve genç hastalarda aynı gibi görünür, ancak çalışmaya katılan yaşlı hastaların sayısının düşük olması nedeniyle karşılaştırmalı etkinlik kesin olarak belirlenememiştir. Yumurtalık kanserinin tedavisiyle ilgili bir çalışmada, yaşlı hastalar, genç hastalara oranla daha düşük bir ortalama hayatta kalma oranı sergilemiş, ancak diğer etkinlik parametrelerinin herhangi biri genç grubun lehinde olmamıştır.

TAXOL alkol içerir (yaklaşık %50 etanol) – TAXOL, her mililitrede 0.396 g alkol içerir. 300 mg/50 ml'lik bir TAXOL dozu 20 g alkol içerir (450 ml bira veya 175 ml şaraba eşdeğer).
Bu ilaç alkolik hastalar için zararlı olabilir. Hamile veya emziren kadınlar, çocuklar ve karaciğer hastalığı ya da epilepsi gibi yüksek risk grubundaki hastalar için dikkate alınmalıdır.

Bu ilacın yardımcı maddelerinden biri olan kastor yağı (%50 polioksietillenmiş kastor yağı), şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Başka ilaçların TAXOL üzerindeki etkisi:

Sisplatin
Klinik kombinasyon çalışmalarında TAXOL'ün sisplatinden ÖNCE uygulanması ile karşılaştırıldığında, TAXOL sisplatinden SONRA verildiği zaman, daha belirgin miyelosupresyon ve paklitaksel klerensinde yaklaşık % 33 azalma görülür.

Sitokrom P450 2C8 ve 3A4 Substratları, İndükleyicileri ve İnhibitörleri
TAXOL metabolizması sitokrom P450 izoenzimleri CYP2C8 ve CYP3A4 tarafından katalize edilir. TAXOL bilinen sitokrom P450 izoenzimleri CYP2C8 ve CYP3A4 substratlarının inhibitörleri (eritromisin, fluoksetin, gemfibrozil) ya da indükleyicileri (rifampisin, karbamazepin, fenitoin, efavirenz, nevirapin) ile eşzamanlı uygulandığı zaman dikkatli olunmalıdır.

In vitro olarak, paklitakselin 6α-hidroksipaklitaksele metabolize olması bazı ajanlarca (ketokonazol, verapamil, diazepam, kinidin, deksametazon, siklosporin, teniposid, etoposid, ve vinkristin) inhibe edilmiş, ama kullanılan konsantrasyonlar normal terapötik dozları takiben *in vivo* olarak bulunanları geçmiştir. Testosteron, 17α-etinil estradiol, retinoik asit, montelukast ve CYP2C8'in spesifik bir inhibitörü olan quercetin de *in vitro* 6α-hiroksipaklitaksel oluşumunu inhibe etmiştir. Paklitakselin farmakokinetiği CYP2C8 ve/veya CYP3A4 substratları, indükleyiciler ya da inhibitörleri olan komponentlerle etkileşmeler sonucu *in vivo* olarak da değiştirilebilir.

Simetidin
Paklitakselin klerensi ön tedavi olarak uygulanan simetidinden etkilenmez.

TAXOL'ün başka ilaçlar üzerindeki etkisi:

Doksorubisin
TAXOL doksorubisinden ÖNCE ve önerilenden daha uzun infüzyon süreleri kullanılarak uygulandığı zaman, kombine TAXOL ve doksorubisin kullanımı ile daha derin nötropenik ve

stomatit episodları ile karakterize sıra etkileri gözlenmiştir (TAXOL 24 saatte, doksorubisin 48 saatte uygulanmıştır). Doksorubisinin (ve aktif metaboliti doksorubisinolün) plazma seviyeleri TAXOL ve doksorubisinin kombine uygulanması ile artabilir. Ancak, bolus doksorubisin ve 3-saatlik TAXOL infüzyonu uygulanarak yapılan bir çalışmanın verilerinde toksisite paterni üzerinde sıranın bir etkisine rastlanmamıştır.

TAXOL'ün metastatik meme kanserinin birinci basamak tedavisinde önerilen dozlaması, paklitaksel ve doksorubisin yakın aralıkla uygulandıklarında doksorubisinin ve aktif metabolitlerinin eliminasyonu azalabileceğinden, doksorubisinden 24 saat sonradır.

Epirubisin
Literatürdeki raporlar, bir epirubisin metaboliti olan epirubisinolün plazma seviyelerinin, paklitaksel ve epirubisin kombine halde kullanıldığında artabileceğini öne sürmektedir. Artan epirubisinol plazma seviyelerinin klinik önemi bilinmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Referans dökümanlarda ek bilgi mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon
Referans dökümanlarda ek bilgi mevcut değildir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye: Gebelik Kategorisi: D.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):
Paklitakselin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

TAXOL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, TAXOL ile tedavi sırasında gebe kalmaktan kaçınmaları konusunda uyarılmalıdırlar. Eğer TAXOL gebelik sırasında kullanılırsa veya hasta bu ilacı alırken gebe kalırsa hasta muhtemel tehlike konusunda bilgilendirilmelidir.

Doğurganlık çağındaki kadın ve erkek hastalar ve/veya partnerleri, paklitaksel tedavisinden sonra en az 6 ay doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır. Erkek hastalar kısırlık olasılığından dolayı paklitaksel tedavisinden önce spermlerin saklanması konusunda tavsiye almalıdır.

Gebelik dönemi:
TAXOL gebe bir kadına verildiğinde fetusa zarar verebilir. TAXOL'ün embriyo ve fetus üzerinde toksik olduğu tavşanlarda ve fertiliteyi azalttığı da sıçanlarda gösterilmiştir. Gebe kadınlarda yapılmış çalışma yoktur.

Laktasyon dönemi:
Paklitakselin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. TAXOL ile tedavi sırasında emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite:
TAXOL'ün fertiliteyi azalttığı sıçanlarda gösterilmiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TAXOL etanol içerdiği için MSS üzerine olası etkisi ve diğer etkileri göz önünde tutulmalıdır. Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarının riskini azaltmak için verilen ön tedavilerin MSS üzerinde yapabileceği muhtemel etkiler dikkate alınmalıdır.
Hastalar araç ve makine kullanırken bu konularda dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

4.8 İstenmeyen etkiler

Yan etkilerin sıklığı ve şiddeti TAXOL tedavisi alan, over, meme, küçük hücreli olmayan akciğer veya Kaposi sarkomu hastalarında genellikle benzer olmuştur. Ancak AIDS'e bağlı Kaposi sarkomu olan hastalarda daha sık ve şiddetli hematolojik toksisite, enfeksiyonlar (fırsatçı enfeksiyonlar* dahil) ve ateşli nötropeni görülebilir. Bu hastalar daha düşük doza ve destekleyici tedaviye gereksinim duyabilir.

Kaposi sarkomu hastalarında, solid tümörü olan hastalara kıyasla karaciğer fonksiyon testlerindeki yükseklikler ya da renal toksisite görülme sıklığı daha yüksektir.

*Cytomegalo virüs, Herpes simplex, *Pneumocystis carinii*, *M. avium intracellulare*, özofageal kandidiyazis, kriptosporidiyozis, kriptokokal menenjit ve lökoensefalopati

Klinik Deneyimde ve Pazarlama Sonrası Deneyimde Bildirilen İstenmeyen Yan Etkiler
Aşağıdaki sıklık grupları kullanılmıştır:
Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila ≤ 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1,000 ila ≤ 1/100); seyrek (≥ 1/10,000 ila ≤ 1/1,000); çok seyrek (≤ 1/10,000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Çok yaygın: Enfeksiyon
Yaygın olmayan: Septik şok
Bilinmiyor: Kriptokokal menenjit, sepsis, lökoensefalopati, fırsatçı enfeksiyon, cytomegalo virüs enfeksiyonu, *pneumocystis carinii* enfeksiyonu, *mycobacterium avium* kompleks enfeksiyonu, özofageal kandidiyazis, kriptosporidial gastroenterit, pnömoni, Herpes simplex, idrar yolu enfeksiyonu, üst solunum yolu enfeksiyonu, sinüzit, rinit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Kemik iliği yetmezliği, kanama, nötropeni, anemi, trombositopeni, lökopeni,
Seyrek: Febril nötropeni
Bilinmiyor: Akut miyeloid lösemi, miyelodisplastik sendrom, hematotoksisite, platelet sayısında azalma

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Aşırı duyarlılık reaksiyonları, kızarma
Yaygın olmayan: Solunum sıkıntısı, anjiyoödem, genel ürtiker
Bilinmiyor: Anafilaktik şok, anafilaktik reaksiyon (fatal sonuçlanabilen)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Bilinmiyor: Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar
Bilinmiyor: Konfüzyonel durum

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Nörotoksisite, periferal nöropati, anormal görsel uyarılmış potansiyeller
Bilinmiyor: Grand mal nöbet, otonomik nöropati, ensefalopati, konvülziyon, periferal motor nöropati, sersemlik, koordinasyon anormalliği, hipertoni, parestezi, baş ağrısı, uykusuzluk

Göz hastalıkları
Bilinmiyor: Optik sinir bozukluğu, gözde kıvılcım çakması, fotopsi, görsel yüzen cisimcikler

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Bilinmiyor: Duyma kaybı, ototoksisite, vertigo, kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar
Çok yaygın: Anormal elektrokardiyogram
Yaygın: Bradikardi
Yaygın olmayan: Miyokardiyal enfarktüs, kardiyomiyopati, ventriküler taşikardi, atriyoventriküler blok ve taşikardi
Bilinmiyor: Ventriküler yetmezlik, kardiyak yetmezlik, konjestif kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon, ejeksiyon fraksiyonunda azalma, supraventriküler taşikardi, iletim bozukluğu, ekstrasistoller, sinus bradikardi, elektrokardiyogram repolarizasyon anormalliği

Vasküler hastalıklar
Çok yaygın: Hipotansiyon
Yaygın olmayan: Tromboz, hipertansiyon, trombofilebit
Bilinmiyor: Şok, filebit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Bilinmiyor: Solunum yetmezliği, pulmoner embolizm, pulmoner fibröz, intersitisyel akciğer hastalığı, radyasyon pnömonisi, dispne, akciğer zarında efüzyon, burun kanaması, öksürük

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Karın ağrısı, diyare, bulantı, kusma
Bilinmiyor: Barsak tıkanması, barsak perforasyonu, mezenterik tromboz, iskemik kolit, pankreatit, psödomembranöz kolit, nötropenik enterokolit, assit, özafajit, mukozal enflamasyon, kabızlık

Hepato-bilier hastalıklar
Yaygın: Aspartat aminotransferazda artış, kan alkalin fosfatazında artış, karaciğer fonksiyon testi anormalliği
Yaygın olmayan: Kan bilirubininde artış
Bilinmiyor: Hepatik nekroz (fatal sonuçlanabilen), hepatik ensefalopati (fatal sonuçlanabilen)

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Çok yaygın: Alopesi
Yaygın: Cilt ve tırnak değişiklikleri
Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, multiform eritem, eksfoliyatif dermatit, ürtiker, recall fenomeni, ciltte dökülme, ciltte fibroz, selülit, kaşıntı, döküntü, eritem, onikoliz, akne

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
Çok yaygın: Artralji, miyalji
Yaygın olmayan: Bel ağrısı
Bilinmiyor: Ekstremitelerde ağrı

Böbrek ve idrar hastalıkları
Bilinmiyor: Böbrek yetmezliği, böbrek toksisitesi

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Ekstravazasyon, enjeksiyon bölgesi reaksiyonu, lokalize ödem, ağrı, dokuda sertleşme, yumuşaklık, ciltte renk değişimi, titreme, zedelenme
Bilinmiyor: Dehidrasyon, pireksi, ödem, göğüs ağrısı, hiperhidroz, asteni, kırıklık

Laboratuvar bulguları
Bilinmiyor: Kan kreatinin seviyesinde yükselme

Tek-Ajan Çalışmalarındaki Yan Etki Deneyimlerinin Ortak Analizi
Başka türlü belirtilmediği sürece, aşağıdaki tartışma klinik çalışmalarda tek-ajan TAXOL ile (135 veya 175 mg/m^2 dozlarından biriyle ve 3 veya 24 saatlik uygulamayla) tedavi edilen solid tümörleri olan 812 hastanın genel güvenlilik veritabanını yansıtmaktadır.

Hematolojik toksisite: TAXOL'ün doz kısıtlayıcı en önemli toksisitesi kemik iliği süpresyonudur. En önemli hematolojik toksisite olan nötropeni doza ve plana bağlı olmuş ve genellikle hızla reversibl olmuştur. Ciddi nötropeni (<500 hücre/mm^3) 24-saatlik infüzyonla 3-saatlik ile olduğundan daha sık görülmüştür; infüzyon süresinin miyelosupresyon üzerindeki etkisi dozdan daha fazla olmuştur. Nötropenide kümülatif ilaç alımı ile artış olmamıştır ve daha önce radyasyon tedavisi görmüş hastalarda daha sık veya daha şiddetli olarak ortaya çıkmamıştır.
Enfeksiyon episodları çok yaygın olarak gözlenmiş ve bütün hastaların %1'inde fatal olmuştur ve bunlara sepsis, pnömoni ve peritonit dahildir. İdrar yolu enfeksiyonları ve üst solunum yolu enfeksiyonları en sık rapor edilen enfeksiyöz komplikasyonlar olmuştur. İleri HIV hastalığı ve kötü prognozlu AIDS'e bağlı Kaposi sarkomu olan immun sistemi baskı altında bulunan hasta popülasyonunda, hastaların %61'inde en az bir fırsatçı enfeksiyon rapor edilmiştir. Ciddi nötropeni gelişen hastalarda G-CSF dahil destek tedavisi kullanımı önerilir.
Hastaların yüzde yirmisinin trombosit sayımları tedavideyken en az bir defa 100,000 hücre/mm^3'ün altına düşmüştür; %7'sinin trombosit sayımı en kötü <50,000 hücre/mm^3 düzeyinde olmuştur. Kanama episodları bütün kürlerin %4'ünde ve bütün hastaların %14'ünde rapor edilmiştir, ama hemorajik episodların çoğunluğu lokalize olmuş ve bu olayların sıklığı TAXOL dozu ve planı ile bağlantısız bulunmuştur.

Nörolojik: Tek ajan TAXOL alan hastalarda nörolojik belirtilerin sıklığı ve şiddeti genellikle doza bağlı olmuştur. Periferal nöropati sıklığı kümülatif dozla artmıştır. Parestezi genellikle hiperestezi şeklinde ortaya çıkar. Periferal nöropati bütün hastaların %1'inde TAXOL'ün kesilme sebebi olmuştur. TAXOL tedavisinin kesilmesi ile birlikte bir kaç ay içinde sensor semptomlar iyileşmiş ve kaybolmuştur. Daha önceki tedaviler sonucu oluşmuş nöropatiler TAXOL tedavisi için bir kontrendikasyon değildir.
Literatürdeki seyrek anormal görme raporları hastalarda inatçı optik sinir zararları olabileceğini hatırlatmaktadır.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları (ADR): Bütün hastalara TAXOL'den önce ön tedavi uygulanmıştır. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının şiddeti ve sıklığı TAXOL dozu ve planından etkilenmemiştir. Bu ciddi reaksiyonlar sırasında en sık gözlenen semptomlar dispne, kızarma, göğüs ağrısı ve taşikardi olmuştur. Ayrıca karın ağrısı, ekstremitelerde ağrı, terleme ve hipertansiyon da bildirilmiştir. Özellikle kızarma ve döküntü gibi minor aşırı duyarlılık reaksiyonları terapötik müdahale veya TAXOL tedavisinin bırakılmasını gerektirmemiştir.

Enjeksiyon Yeri Reaksiyonu: Enjeksiyon yeri reaksiyonları genellikle hafif olmuş ve lokalize ödem, ağrı, eritem, yumuşaklık, sertlik şeklinde kendini göstermiştir. Bazen ekstravazasyon, selülit ile sonuçlanabilir. Bazen ekstravazasyona bağlı olarak ciltte kabuklaşma ve soyulma bildirilmiştir. Ayrıca ciltte renk değişikliği de görülebilir. Bu

reaksiyonlar 24-saatlik infüzyonla 3-saatlik infüzyonla olduğundan daha sık görülmüştür. Bazı vakalarda, enjeksiyon yeri reaksiyonunun ortaya çıkması ya uzun süreli bir infüzyon sırasında ortaya çıkmış ya da bir hafta ila 10 günlük bir gecikme görülmüştür.

Kardiyovasküler: Bütün hastaların %12'sinde ve uygulanan bütün kürlerin % 3'ünde infüzyonun ilk 3 saat içinde hipotansiyon görülmüştür. Bütün hastaların %3'ünde ve bütün kürlerin %1'inde infüzyonun ilk 3 saati içinde bradikardi gözlenmiştir. Klinik çalışmalarda sinus bradikardi, sinus taşikardi ve prematüre vuruşlar gibi repolarizasyon anormallikleri şeklindeki elektrokardiyogram (EKG) değişiklikleri gözlenmiştir. TAXOL tedavisi süresince hastaların <%1'inde ciddi kardiyak iletim anormallikleri bildirilmiştir. Eğer hastalar belirgin iletim anormalliği geliştirirse, uygun tedavi uygulanmalı ve TAXOL tedavisi süresince sürekli elektrokardiyografik izleme yapılmalıdır.

Gastrointestinal (GI) Toksisite: Bütün hastalarda çok yaygın olarak bulantı/kusma, diyare ve mukozit kaydedilmiştir. Mukozit plana bağlı olmuş ve 24-saatlik infüzyonla 3-saatlik infüzyonla olduğundan daha sık görülmüştür.
TAXOL ile tek başına ve diğer kemoterapötik ajanlarla kombine olarak tedavi edilen hastalarda G-CSF'nin birlikte uygulanmasına rağmen nadiren nötropenik enterokolit (tiflit) gözlenmişitr.

Aşağıda tek ajan TAXOL uygulaması ile (klinik çalışmalarda tedavi edilen 812 hasta) veya TAXOL ile pazarlama sonrası deneyimde bildirilen yan etkiler verilmiştir.
Aşağıdaki sıklık grupları kullanılmıştır:
Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila ≤ 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1,000 ila ≤ 1/100); seyrek (≥ 1/10,000 ila ≤ 1/1,000); çok seyrek (≤ 1/10,000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Çok yaygın: Enfeksiyon
Yaygın olmayan: Septik şok
Seyrek: Pnömoni, sepsis

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Miyelosupresyon, nötropeni, anemi, trombositopeni, lökopeni, ateş, kanama
Seyrek: Febril nötropeni
Çok seyrek: Akut miyeloid lösemi, miyelodisplastik sendrom

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Minör aşırı duyarlılık reaksiyonları (daha çok kızarma ve döküntü)
Yaygın olmayan: Tedavi gerektiren belirgin aşırı duyarlılık reaksiyonları (örn; hipotansiyon, anjiyonörotik ödem, solunum sıkıntısı, genel ürtiker, ödem, bel ağrısı, titreme)
Seyrek: Anafilaktik reaksiyonlar (fatal sonuçlar)
Çok seyrek: Anafilaktik şok

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok seyrek: Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar
Çok seyrek: Konfüzyonel durum

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Nörotoksisite (genelde periferal nöropati)
Seyrek: Motor nöropati (minor distal zayıflık ile sonuçlanan)

Çok seyrek: Otonomik nöropati (paralitik ileus ve ortostatik hipotansiyon ile sonuçlanan), Grand mal nöbetler, konvülziyonlar, ensefalopati, sersemlik, baş ağrısı, ataksi

Göz hastalıkları
Çok seyrek: Geri dönüşlü optik sinir ve/veya görsel bozukluklar (skotomda kıvılcım çakması), özellikle önerilen dozdan daha yüksek dozlar alan hastalarda fotopsi ve görsel yüzen cisimcikler

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Çok seyrek: Duyma kaybı, kulak çınlaması, vertigo, ototoksisite

Kardiyak hastalıklar
Çok yaygın: Anormal EKG
Yaygın: Bradikardi
Yaygın olmayan: Kardiyomiyopati, asemptomatik ventriküler taşikardi, bigemineli taşikardi, AV blok ve senkop, miyokard enfarktüsü
Çok seyrek: Atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardi

Vasküler hastalıklar
Çok yaygın: Hipotansiyon
Yaygın olmayan: Hipertansiyon, tromboz, trombofilebit
Çok seyrek: Şok

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Seyrek: Dispne, akciğer zarında efüzyon, solunum yetmezliği, intersitisyel pnömoni, akciğer fibrosisi, pulmoner embolizm
Çok seyrek: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Bulantı, kusma, diyare, mukoza enflamasyonu
Seyrek: Barsak tıkanması, barsak perforasyonu, iskemik kolit, pankreatit
Çok seyrek: Mezenterik tromboz, psödomembranöz kolit, özafajit, kabızlık, assit

Hepato-bilier hastalıklar
Çok seyrek: Karaciğer nekrozu (fatal sonuçlanabilen), karaciğer ensefalopatisi (fatal sonuçlanabilen)

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Çok yaygın: Alopesi
Yaygın: Geçici ve hafif tırnak ve cilt değişiklikleri
Seyrek: Kaşıntı, döküntü, eritem, flebit, selülit, ciltte dökülme, nekroz ve fibroz, radyasyon recall
Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu, epidermal nekroliz, multiform eritem, eksfolyatif dermatit, ürtiker, onikoliz (tedavi alan hastalar el ve ayaklarına güneş koruyucu sürmelidirler)
Bilinmiyor: Skleroderma

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
Çok yaygın: Artralji, miyalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (lokalize ödem, ağrı, eritem, dokuda sertleşme, nadiren ekstravazasyon selülit ile sonuçlanabilir)
Seyrek: Asteni, kırıklık, pireksi, dehidrasyon, ödem

Laboratuvar Bulguları
Yaygın: AST (SGOT) değerlerinde ciddi yükselme, alkalin fosfataz değerlerinde ciddi yükselme
Yaygın olmayan: Bilirubin seviyelerinde ciddi yükselme
Seyrek: Kan kreatinin seviyelerinde yükselme

Kombinasyon Tedavisi Çalışmalarından Elde Edilen Yan Etki Deneyimleri
Aşağıdaki tartışma sisplatin ile kombine olarak TAXOL alan daha önce tedavi görmemiş over kanseri ya da NSCLC olan hastalar, En İyi Destekleyici Bakım ile birlikte tek-ajan TAXOL alan ameliyatın mümkün olmadığı NSCLC olan hastalar, adjuvan uygulamada doksorubisin/siklofosfamid'den sonra TAXOL alan meme kanserli hastalar, birinci basamak tedavi olarak TAXOL ile birlikte trastuzumab alan metastatik meme kanserli hastalar ve AIDS'e bağlı Kaposi sarkomu olan hastaları yansıtmaktadır. Ayrıca, pazarlama sonrası deneyimlerinde ya da diğer klinik çalışmalarda bildirilen nadir olaylar da tanımlanmıştır.

TAXOL ile birlikte sisplatin: Over kanseri tedavisinde birinci basamak kemoterapi olarak 3 saatlik infüzyon şeklinde TAXOL'ü takiben sisplatin ile tedavi edilen hastalarda, nörotoksisite, artralji/miyalji ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarının, siklofosfamidi takiben sisplatin ile tedavi edilen hastalara göre daha sık ve şiddetli görüldüğü bildirilmiştir. Miyelosupresyonun, 3 saatlik infüzyonla TAXOL'ü takiben sisplatin tedavisinde siklofosfamidi takiben sisplatin tedavisine göre daha seyrek ve hafif olduğu görülmüştür.
CA139-209 ve CA139-022'de nörotoksisitenin çapraz çalışma karşılaştırması, TAXOL ve sisplatin 75 mg/m^2 ile kombine verildiğinde, 3 saatlik infüzyon ile 175 mg/m^2 dozda TAXOL ile ciddi nörotoksisite görülme sıklığı (% 21), 24 saatlik infüzyon ile 135 mg/m^2 doza göre (% 3) daha yaygın olduğunu göstermiştir.

TAXOL ile birlikte sisplatin tedavisi gören hastalarda, jinekolojik kanserlerin tedavisi sırasında tek başına sisplatin tedavisi ile kıyaslandığında böbrek yetmezliği riskinde artış görülebileceği bildirilmiştir.

TAXOL ile birlikte trastuzumab: Metastatik meme kanserinin birinci basamak tedavisinde tek ajan TAXOL'e kıyasla TAXOL'ün trastuzumabla kombine olarak 3 saatlik infüzyonla uygulanması sonucu daha sık bildirilen advers etkiler (TAXOL ve trastuzumab ile ilişkisine bakılmaksızın); kalp yetmezliği, enfeksiyon, titreme, ateş, öksürük, döküntü, artralji, taşikardi, diyare, hipertoni, epitaksi, akne, herpes simplex, kazara yaralanma, uykusuzluk, rinit, sinüzit ve enjeksiyon yeri reaksiyonudur. Sıklıklardaki farklılıklar TAXOL/trastuzumab kombinasyon tedavisinin tek ajan TAXOL tedavisine kıyasla daha fazla sayıda ve daha uzun süreli olmasından kaynaklanıyor olabilir. TAXOL/trastuzumab kombinasyonu ve tek ajan TAXOL tedavisinde ciddi yan etkiler benzer oranlarda bildirilmiştir.

Öncesinde antrasiklinle tedavi görmüş hastalarda TAXOL/trastuzumab kombinasyonu tek ajan TAXOL tedavisine kıyasla kardiyak disfonksiyonların ciddiyetinin ve sıklığının artmasıyla sonuçlanmıştır ve nadir de olsa ölümle ilişkilendirilmiştir. Bu nadir durumlar harici bütün tedavilerde hastalar uygun cevap vermektedir.

TAXOL ile birlikte doksorubisin: Metastatik meme kanserinde önceden tedavi edilmemiş ve kemoterapi almamış hastalarda TAXOL ve doksorubisin kombinasyon tedavisinde konjestif kalp yetmezliği bildirilmiştir.
Miyokardiyal enfeksiyon olayları seyrek bildirilmiştir. TAXOL tedavisi alan ve özellikle antrasiklinler ile kemoterapi almış hastalarda kardiyak disfonksiyon ve sol ventriküler enjeksiyon fraksiyonunun redüksiyonu veya ventriküler yetmezlik tipik olarak bildirilmiştir.

TAXOL ile birlikte radyoterapi: Eşzamanlı radyoterapi alan hastalarda radyasyon pnömoniti bildirilmiştir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

TAXOL doz aşımının bilinen bir antidotu yoktur. Başlıca komplikasyonlar kemik iliği süpresyonu, periferal nörotoksisite ve mukozit şeklindedir. Tedavi semptomatiktir. Pediyatrik hastalardaki doz aşımları akut etanol toksisitesi ile bağlantılı olabilir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar
ATC Kodu: L01CD01

Etki mekanizması:

TAXOL'ün aktif maddesi paklitaksel, antitümör aktivitesine sahip bir ajandır. Paklitaksel tübülin dimerlerinden mikrotübüllerin birleşme düzeyini artıran ve . depolimerizasyonu önleyerek mikrotübülleri stabilize eden yeni bir antimikrotübül ajanıdır. Bu stabilizasyon sonucu, yaşamsal interfaz ve mitotik hücre fonksiyonları için gerekli olan mikrotübül ağının normal dinamik reorganizasyonu inhibe olur. Paklitaksel ayrıca hücre siklusu boyunca mirotübüllerde anormal mikrotübül demetlerinin oluşumunu ve mitoz esnasında mikrotübül multipl asterlerini indüklemektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Paklitakselin farmakokinetiği 300 mg/m^2 dozuna kadar geniş bir dozlama aralığında ve 3 ila 24 saatlik infüzyonlarda değerlendirilmistir. Sonuçlar, paklitakselin farmakokinetiğinin artan dozlar ile birlikte C_{maks} ve EAA'daki orantılı olmayan artış ile birlikte nonlineer ve doygun olduğunu göstermiştir. Toplam vücut klerensi, paklitakselin plazma konsantrasyonu arttıkça azalma gösterir.

Başlangıçtaki hızlı azalma periferik kompartmanlara dağılımı ve ilacın eliminasyonunu temsil etmektedir. Bir sonraki faz, periferik kompartmanlardan paklitakselin yavaş olarak taşınması ile ilişkilidir.
Sistemik paklitaksel ölçümlerindeki değişkenlik, başarılı tedavi uygulamaları için ölçülen $EAA_{(0-4)}$ ile kıyaslandığında düşüktür; çoklu doz uygulamalarında paklitakselin birikimine dair bir kanıt yoktur.

Emilim:
İntravenöz uygulanır.
İntravenöz uygulamayı takiben, paklitaksel plazma konsantrasyonlarında bifazik azalma göstermektedir.
135 ve 175 mg/m^2 dozlarında ve 3 ve 24 saatlik infüzyonlarda ortalama terminal yarılanma ömrü 13,1–52.7 saat aralığındadır ve total vücut klerensi 12.2 ile 23.8 l/saat/m^2'dir.

Dağılım:
İlacın ortalama % 89'u serum proteinlerine bağlanır ve simetidin, ranitidin, deksametazon ya da difenhidramin paklitakselin proteinlere bağlanmasını etkilemez. Ortalama kararlı durum dağılım hacmi 198 ila 688 l/m^2'dir ki bu paklitakselin yaygın ekstravasküler dağılımının ve/veya dokulara bağlandığının göstergesidir.

Biyotransformasyon:
İnsan karaciğeri mikrozomları ve doku dilimleri ile yapılan *in vitro* çalışmalar paklitakselin başlıca sitokrom P450 isozimi CYP2C8 tarafından 6α-hidroksipaklitaksele metabolize edildiğini göstermiştir; ayrıca CYP3A4 iki minör metabolit olan 3'-*p*-hidroksipaklitaksel ve 6α, 3'-*p*-dihidroksipaklitaksele metabolize eder. *In vitro* olarak, paklitakselin 6α-hidroksipaklitaksele olan metabolizması bir takım ajanlarca inhibe edilmiştir *(bknz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).*

Eliminasyon:
Paklitaksel esasen hepatik metabolizma ve safra klerensi ile vücuttan atılıyor olabilir. Paklitakselin başlıca, sitokrom P450 enzimlerince metabolize edildiği düşünülmektedir. TAXOL'ün 15-275 mg/m^2 dozlarda 1, 6 ve 24 saatlik infüzyonlar şeklinde intravenöz uygulanmasını takiben dozun % 1,3 ila % 12,6'sı değişmeden idrara geçer; bu durum yoğun bir böbrek dışı klerensin göstergesidir. 3-saatlik infüzyonla radyoaktif olarak işaretli 225 ya da 250 mg/m^2 TAXOL dozu uygulanan beş hastada radyoaktivitenin %14'ü idrarda bulunmuş ve %71'i 120 saatte feçesle atılmıştır. Bulunan toplam radyoaktivite dozun %56'sı ila %101'i arasında değişmiştir. Feçeste bulunan uygulanan radyoaktivitenin ortalama %5'i paklitaksel olmuş, özellikle 6α-hidroksipaklitaksel olmak üzere metabolitler dengeyi sağlamışlardır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:Artan dozlarda uygulanan 3 saatlik infüzyonlar doğrusal olmayan farmakokinetik sonuçlar vermiştir. 135 mg/m^2'lik doz % 30 artırılarak 175 mg/m^2'ye çıkartıldığı zaman C_{maks} ve eğri altındaki alan (EAA) değerleri sırasıyla % 75 ve % 81 artmıştır.

Tedavi gören hastalarda sistemik TAXOL'e verdiği cevaplar arasında çok fazla fark yoktur, çoklu tedavi kürlerinde paklitakselin biriktiğine dair herhangi bir bulgu yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği: Böbrek yetmezliğinin paklitaksel atılımı üzerindeki etkisi araştırılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği: Paklitaksel 3-saatlik infüzyonun atılımı ve toksisitesi, farklı derecelerde karaciğer yetmezliği olan 35 hasta üzerinde değerlendirilmiştir. Normal bilirubin düzeyli hastalara oranla, bilirubin seviyesi normal üst sınırın (NÜS) ≤ 2 katı olan hastalarda uygulanan 175 mg/m^2,plazma paklitaksel maruziyetini artmıştır, ancak, toksisite sıklığında veya seviyesinde herhangi bir belirgin artış görülmemiştir. Serum toplam bilirubin >2 kat NÜS olan 5 hastada istatistiksel açıdan belirgin olmayan düzeyde ciddi miyelosupresyon, daha da azaltılmış bir dozda (110 mg/m^2) görülmüş, ancak plazma maruziyetinde herhangi bir artış gözlenmemiştir (Pozoloji ve uygulama şekli-karaciğer yetmezliği ve özel kullanım uyarıları ve önlemleri-karaciğer yetmezliği bölümlerine bakınız.)

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

TAXOL'ün karsinojenik potansiyeli incelenmemiştir. TAXOL'ün *in vitro* (insan lenfositlerinde kromozom aberasyonları) ve *in vivo* (farelerde mikronükleus testi) olarak

klastojen olduğu gösterilmiştir. TAXOL Ames testinde ya da CHO/HGPRT gen mutasyon tayininde mutajenik değildir. TAXOL alan sıçanlarda fertilitede azalma ve implantasyon sayısında ve canlı fetus sayısında azalma görülmüştür. TAXOL'ün organojenez sırasında tavşanlarda embriyotoksik ve fetotoksik olduğu da gösterilmiştir.

6.FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Purifiye polioksietillenmiş kastor yağı
Dehidrate alkol USP % 49.7 (h/h)

6.2 Geçimsizlikler

Seyreltilmemiş konsantrenin plastize edilmiş PVC ekipmanı veya infüzyon için solüsyon hazırlamak amacıyla kullanılan cihazlar ile temasından kaçınılmalıdır. Hastanın, PVC infüzyon torbaları veya setlerinden süzülen DEHP [di-(2-etilheksil)fitalat] maruziyetini en aza indirmek için seyreltilmiş TAXOL çözeltileri şişelerde (cam, polipropilen) veya plastik torbalarda (polipropilen, poliolefin) saklanmalı ve polietilen-astarlı uygulama setleriyle uygulanmalıdır.

Bu tıbbi ürün, bölüm 6.6'da belirtilenler dışında başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon: 24 ay

Açıldıktan sonra, seyreltme işleminden önce:
Kimyasal ve fiziksel stabilite, çoklu iğne girişleri ve ürünün çekilmesini taliben 25°C'de 28 gün için gösterilmiştir. Mikrobiyolojik açıdan, açıldıktan sonra ürün 25°C'de en fazla 28 gün saklanabilir. Diğer saklama süreleri ve koşulları, kullanıcının sorumluluğundadır.

Seyreltme işleminden sonra:
Seyreltilmiş çözelti, 25°C veya 5°C'de, %5 dekstroz çözeltisi (D5W) ile seyreltildiğinde 7 güne kadar ve %0,9 sodyum klorür enjeksiyonu (normal salin solüsyonu - NSS) ile seyreltiğinde 14 güne kadar kimyasal ve fiziksel olarak stabildir. Mikrobiyolojik açıdan, ürün derhal kullanılmalıdır. Ürün derhal kullanılmayacaksa, kullanım öncesi saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğunda olup, seyreltme işlemi kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda gerçekleştirilmediği sürece, normal koşullarda 2 ila 8°C'de 24 saati geçmemelidir.

Seyreltilmiş çözelti, oda sıcaklığında (yaklaşık 25°C) ve oda ışığında 27 saat kimyasal ve fiziksel olarak stabil kalır; bu süre içerisinde infüzyonlar tamamlanmalıdır. Önerilen 3 saatlik infüzyon programı uzatıldığında nadiren çökme bildirilmiştir. Çökmeye neden olabileceğinden, aşırı çalkalama, vibrasyon veya sallamadan kaçınılmalıdır. Kullanımdan önce infüzyon setleri geçimli bir seyreltici ile çalkalanmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

15-30°C arasındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.
Işıktan korumak için orijinal kutusunda saklayınız.

Açılmamış TAXOL enjeksiyonluk flakonları orijinal ambalajda 15-30 °C'de saklanırsa ambalajın üzerindeki tarihe kadar stabil kalır. Buzdolabında saklanan açılmamış flakonlarda oda sıcaklığına ulaşınca biraz çalkalamayla çözünen bir tortu oluşur. İlacın kalitesi etkilenmez. Eğer çözelti bulanıksa ya da tortu çözülmüyorsa o flakon atılır. Dondurulan üründe olumsuz bir etki oluşmaz.
Seyreltilen çözeltiler buzdolabında saklanmamalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

TAXOL 100 mg/17mL Enjeksiyonluk Çözelti: 1 çoklu doz flakonluk ambalajda.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

TAXOL sitotoksik bir antikanser ilacıdır ve dikkatle kullanılmalıdır. Çözelti seyreltmeleri özel alanlarda sorumlu personel tarafından aseptik koşullarda yapılmalıdır. Eldiven kullanılmalıdır. Deri ve mukoz membranlarla temas etmemesi için gereken önlemler alınmalıdır. Eğer TAXOL deriyle temas ederse derhal su ve sabunla yıkanmalıdır. Mukoz membranlarla temas ederse bol suyla yıkanmalıdır. Lokal maruziyeti takiben karıncalanma, yanma ve kızarıklık görülmüştür. İnhalasyonu takiben dispne, göğüs ağrısı, gözlerde yanma, boğazda yanma ve bulantı rapor edilmiştir. Ekstravazasyon ihtimaline karşı, ilaç uygulanması sırasındaki muhtemel infiltrasyon için infüzyon bölgesinin yakından izlenmesi önerilir.

TAXOL mikropor membranı 0.22 mikron'dan büyük olmayan in-line filtre ile uygulanmalıdır. PVC kaplı tübün giriş ve çıkış ağzının kısa tutulduğu filtre sistemlerinde önemli DEHP sızıntısı olmamaktadır.

TAXOL infüzyondan önce %0,9 sodyum klorür enjeksiyonu, %5 dekstroz enjeksiyonu, %5 dekstroz ve %0,9 sodyum klorür enjeksiyonu ya da %5 dekstrozlu Ringer çözeltisi ile final konsantrasyon 0,3-1,2 mg/mL olacak şekilde aseptik tekniklerle seyreltilmelidir.

Çözelti hazırlandıktan sonra formülün taşıyıcı maddesine bağlı olarak dumanlı bir görünüm alabilir. Mikropor membranı 0.22 mikron'dan küçük olan in-line bir filtre ile uygulanmalıdır. Bir in-line filtre içeren IV tüpünden geçen çözeltide önemli bir potens kaybı kaydedilmemiştir.

TAXOL çözeltileri cam, polipropilen ve poliolefin kaplarda hazırlanmalı ve saklanmalıdır. Polietilen line'lı olanlar gibi PVC içermeyen uygulama setleri kullanılmalıdır.

Seyreltilmiş çözelti, oda sıcaklığında (yaklaşık 25°C) ve oda ışığında 27 saat kimyasal ve fiziksel olarak stabil kalır; bu süre içerisinde infüzyonlar tamamlanmalıdır. Önerilen 3 saatlik infüzyon programı uzatıldığında nadiren çökme bildirilmiştir. Çökmeye neden olabileceğinden, aşırı çalkalama, vibrasyon veya sallamadan kaçınılmalıdır. Kullanımdan önce infüzyon setleri geçimli bir seyreltici ile çalkalanmalıdır.

Seyreltilmiş çözelti, 25°C veya 5°C'de, %5 dekstroz çözeltisi (D5W) ile seyreltildiğinde 7 güne kadar ve %0,9 sodyum klorür enjeksiyonu (normal salin solüsyonu - NSS) ile seyreltiğinde 14 güne kadar kimyasal ve fiziksel olarak stabildir. Ürün hemen kullanılmazsa 2°-8°C'de 24 saatten daha uzun süre saklanmamalıdır.

Flakon tıpasının çökmesine ve dolayısıyla sterilitenin bozulmasına yol açabileceklerinden Chemo-Dispensing Pin aleti ya da sivri uçlu benzer aletler kullanılmamalıdır.

Uygun kullanım ve antikanser ilaçların atılması ile ilgili prosedürler göz önünde bulundurulmalıdır.

Cilt maruziyeti riskini en aza indirmek için TAXOL 100 mg/17 mL enjeksiyonluk çözelti içeren flakonu kullanırken her zaman sıvı ve hava geçirmez eldiven giyiniz. Buna klinik servislerde, eczanelerde, depolarda ve evde sağlık servislerinde yapılan ambalajın açılması ve inceleme, tesis içinde taşıma, dozun hazırlanması ve uygulanması gibi işlemler dahildir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bristol-Myers Squibb İlaçları Inc. İstanbul Şubesi
Maslak - İstanbul
Tel: (0212) 335 89 00
Faks: (0212) 286 2496
e-mail: ruhsat@bmsilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

31.03.1997 – 101/61

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.03.1997
Ruhsat yenileme tarihi: 31.03.2007

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ